

И. Сегал, А. Заблочкая, Э. Лукевиц

СИЛИЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

10*. КРЕМНЕОРГАНИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ
8-ГИДРОКСИХИНОЛИНА И N-(2-ГИДРОКСИЭТИЛ)-1,2,3,4-
ТЕТРАГИДРО(СИЛА, ИЗО)ХИНОЛИНОВ ЛИПИДНОГО ТИПА

Исследовано кремнеалкилирование первичных спиртовых групп N-(2-гидроксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, -тетрагидроизохинолина и -4,4-диметил-4-силатетрагидроизохинолина, а также гидроксильной группы 8-гидроксихинолина триалкилхлоралкилсиланами в условиях межфазного катализа. Изучены нейротропные свойства и острая токсичность синтезированных соединений.

Ключевые слова: тетрагидроизохинолин, тетрагидрохинолин, алкилирование, межфазный катализ, психотропная активность, силилирование.

В результате многочисленных исследований [1–10] показано, что силилирование существенно повышает липофильность биологически активных соединений и таким образом способствует их транспорту внутри организма. Это справедливо не только по отношению к обратимо силилированным (гидролитически неустойчивым) соединениям, но и к соединениям, содержащим устойчивую к гидролизу в физиологических условиях триорганилсилил(окси)группу.

По литературным данным, некоторые тетрагидро(изо)хинолинсодержащие лиганды обнаруживают сродство к серотониновым (5-HT_{1A}) [11, 12], допаминовым [13] и N-метил-D-аспартат- (NMDA) [14] рецепторам, а в некоторых опийных алкалоидах содержатся гидрогенированные остатки хинолина и изохинолина [15]. Кроме того, было отмечено, что с силилированием как алифатических, так и гетероциклических аминок спиртов, а также их солей, являющихся структурными аналогами нейромедиаторов холина и коламина, повышается психотропная активность [16, 17] и понижается острая токсичность синтезированных соединений [18].

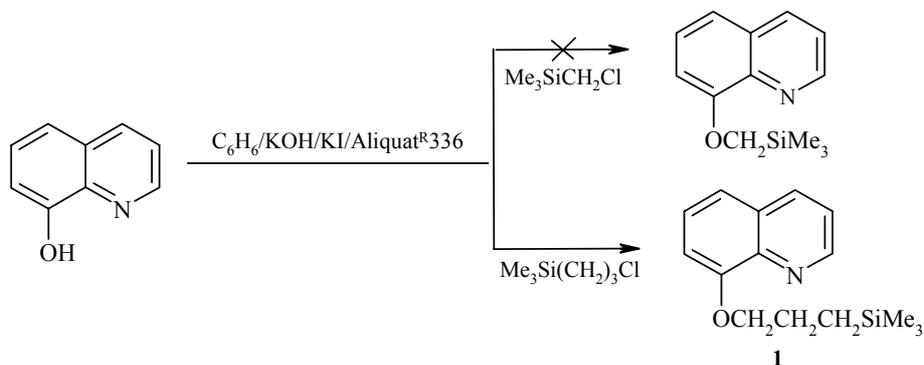
С целью улучшения фармакологических свойств биологически активных молекул *in vivo* мы предлагаем распространить этот принцип на C-кремнеорганические производные N-гетероциклических аминок алкалолов, одновременно преследуя цель построения биполярных соединений липидного типа, состоящих из производных оксихинолина или тетрагидро-, тетрагидроизо-, силатетрагидроизохинолина в качестве гидрофильной "головки" и липофильных триметилсилилпропоксиэтильных "хвостов".

Нами разработан метод получения 8-(3-триметилсилилпропокси)хинолина **1** взаимодействием 8-гидроксихинолина с триметил(3-хлорпропил)силаном в условиях межфазного катализа [19].

* Сообщение 9 см. [1].

Кремнеалкилирование проводилось в системе бензол/КОН/КI/Aliquat^R 336 и, по нашим экспериментальным данным, оказалось более эффективным, чем синтез из литиевой соли 8-гидроксихинолина. По данным физико-химических исследований, реакция протекает с образованием O-алкилпроизводного.

Схема 1



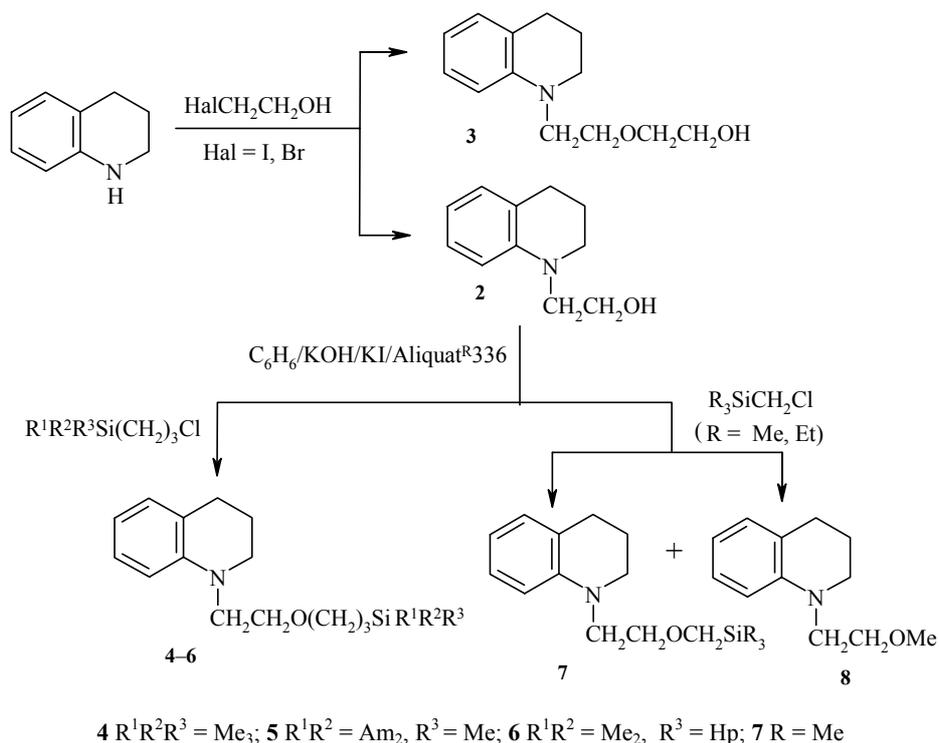
Разработанный метод был применен для кремнеалкилирования первичных спиртовых групп N-(2-гидроксиэтил)производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолина и -изохинолина в синтезе соответствующих N-триалкилсилилалкоксиэтилпроизводных (4-7, 11-14). Взаимодействием соединений 1, 5, 11, 15 с иодистым метилом получены их иодметилаты 18-21 соответственно.

Исходные аминоспирты 1,2,3,4-тетрагидрохинолина (2) и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (9) получены в реакции оксиэтилирования соответствующего гетероциклического основания этилениодгидрином [18] или этиленбромгидрином (схема 2 и 3).

Помимо целевых продуктов оксиэтилирования этилениодгидрином, N-(2-гидроксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина и -1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [18], в реакционной смеси нами обнаружены, выделены и охарактеризованы с помощью ЯМР ¹H спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии продукты двойного O-алкилирования 3 и 10 с выходом 4 и 14% соответственно.

В результате замены этилениодгидрина на этиленбромгидрин в реакции оксиэтилирования отмечено повышение выхода N-(2-гидроксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина и -1,2,3,4-тетрагидроизохинолина более чем в 2 раза по сравнению с опубликованными данными [18].

При получении соединения 4 реакция межфазного кремнеалкилирования N-(2-гидроксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина триметил(3-хлорпропил)силаном проводилась в двух системах: C₆H₆/КОН/КI/Aliquat 336^R и C₆H₆/K₂CO₃/KI/18-краун-6 с варьированием соотношения реагентов, продолжительности и температуры проведения реакции. При этом система C₆H₆/КОН/КI/Aliquat 336^R оказалась более эффективной (табл. 1).



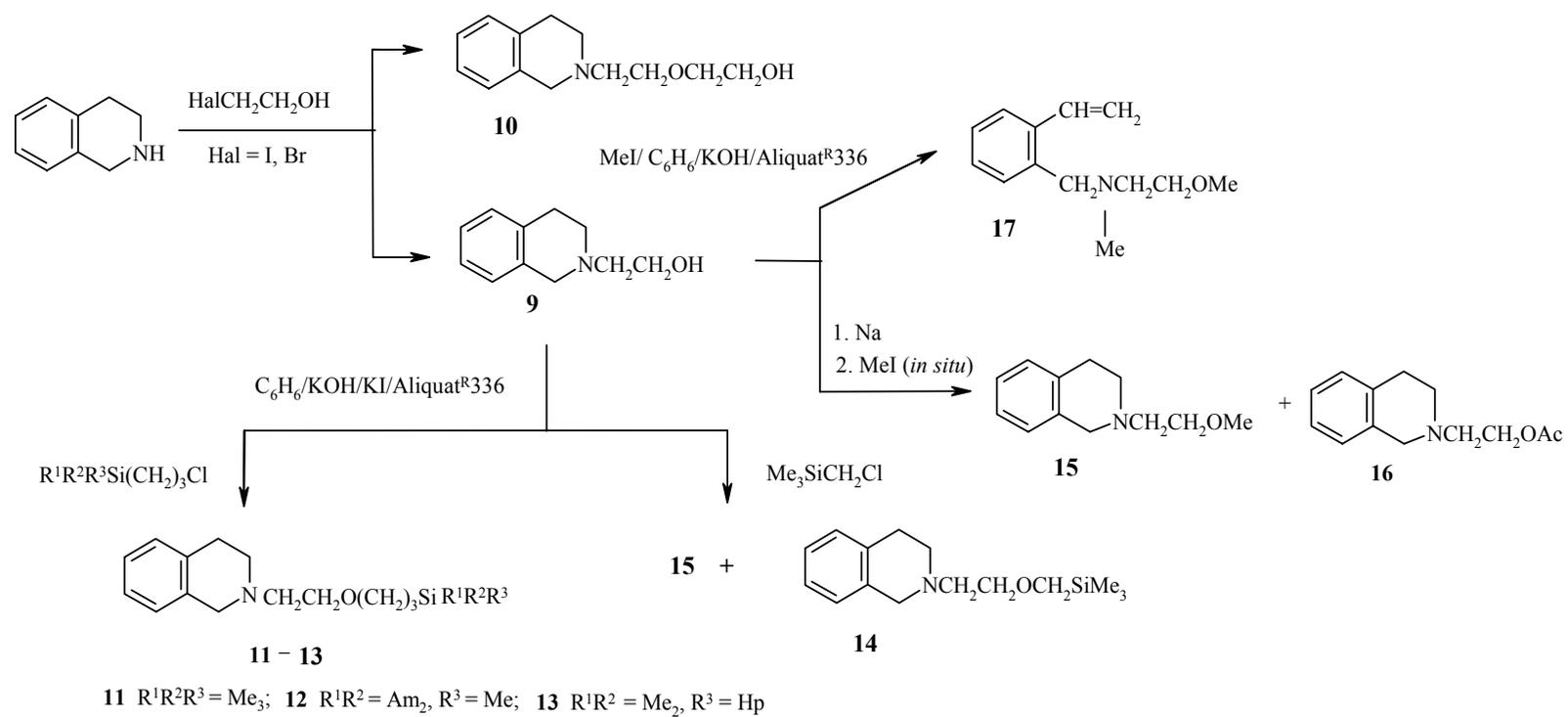
Т а б л и ц а 1

Синтез N-[2-(3'-триметилсилилпропокси)этил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолина 4

Соотношение [ТХ]: [силан], моль/моль	Катализатор	Время реакции, ч	Температура, °С	Выход, %
2:1	КОН/Aliquat [®] 336	4	20	–
2:1	КОН/Aliquat [®] 336	7	80	4
1:2	КОН/Aliquat [®] 336	14	80	5
1:1.05	КОН/КI/Aliquat [®] 336	14	80	32
1:1	K ₂ CO ₃ /КI/18-Crown-6	7	80	19

Нами обнаружено, что в результате взаимодействия N-(2-гидроксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина и -1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с хлорметилтриалкилсиланами в этих условиях (схемы 2 и 3) целевые N-[2-(триметилсилилметокси)этил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (7) и -1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (14) образуются в следовых количествах, 4 и 0.4% соответственно.

В значительных количествах в этой реакции идет образование соответствующих метиловых эфиров 8 и 15 (выход 42 и 48%) [20, 21]. Строение последнего было подтверждено встречными синтезами: а) в условиях межфазного катализа с использованием 2-хлорэтилметилового эфира в качестве алкилирующего агента в системе толуол/K₂CO₃/КI/18-краун-6 [20],



Спектры ЯМР ^1H соединений 1, 3–6, 8, 10–13, 15–21, 23

Соединение	Химический сдвиг, δ , м. д. (J , Гц)
1	0.18 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0.79 (2H, м, SiCH_2); 2.07 (2H, м, CH_2); 4.32 (2H, т, $J = 7.5$, OCH_2); 7.09–9.09 (6H, м, аром.)
3	1.91 (2H, м, 3- CH_2); 2.44 (1H, уш. с, OH); 2.72 (2H, т, $J = 6$, 4- CH_2); 3.12–3.71 (10H, м, 2- CH_2 + NCH_2 + OCH_2); 6.42–7.28 (4H, м, аром.)
4	0.02 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0.49 (2H, м, SiCH_2); 0.89 (2H, уш. с, CH_2); 1.93 (2H, м, 3- CH_2); 2.73 (2H, т, $J = 6$, 4- CH_2); 3.16–3.90 (8H, м, NCH_2 + OCH_2 +2- CH_2); 6.35–7.14 (4H, м, аром.)
5	–0.04 (3H, с, SiCH_3); 0.51 (6H, м, SiCH_2); 0.90 (6H, т, $J = 6.5$, CH_3); 1.31 (14H, уш. с, CH_2); 1.97 (2H, м, 3- CH_2); 2.77 (2H, т, $J = 6$, 4- CH_2); 3.27–3.66 (8H, м, NCH_2 + OCH_2 +2- CH_2); 6.44–7.17 (4H, уш. с, аром.)
6	–0.02 (6H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0.51 (4H, м, SiCH_2); 0.90 (3H, т, $J = 6.5$, CH_3); 1.29 (10H, уш. с, CH_2); 1.98 (2H, м, 3- CH_2); 2.78 (2H, т, $J = 6$, 4- CH_2); 3.23–3.65 (8H, м, NCH_2 + OCH_2 +2- CH_2); 6.40–7.20 (4H, уш. с, аром.)
8	1.92 (2H, м, 3- CH_2); 2.75 (2H, т, $J = 6$, 4- CH_2); 3.23–3.66 (9H, м, OCH_3 + OCH_2 +2- CH_2 + NCH_2); 6.47–7.31 (4H, м, аром.)
10	2.58–3.01 (8H, м, 3,4- CH_2 + NCH_2 + OCH_2); 3.35–4.01 (6H, м, OCH_2 + 1- CH_2); 6.88–7.13 (4H, м, аром.)
11	0.018 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0.52 (2H, м, SiCH_2); 1.64 (2H, м, CH_2); 2.80 (2H, т, $J = 6$, NCH_2); 2.91 (4H, м, 3,4- CH_2); 3.49 (2H, т, $J = 7$, OCH_2); 3.69 (2H, т, $J = 6$, OCH_2); 3.80 (2H, с, 1- CH_2); 7.13 (4H, м, аром.)
12	–0.06 (3H, с, SiCH_3); 0.49 (6H, м, SiCH_2); 0.89 (6H, т, $J = 6.5$, CH_3); 1.33 (12H, уш. с, CH_2); 1.60 (2H, м, CH_2); 2.78 (2H, т, $J = 6$, NCH_2); 2.90 (4H, м, 3,4- CH_2); 3.56 (4H, м, OCH_2); 3.73 (2H, уш. с, 1- CH_2); 7.09 (4H, м, аром.)
13	0.01 (6H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0.51 (4H, м, SiCH_2); 0.91 (3H, т, $J = 6.5$, CH_3); 1.27 (10H, уш. с, CH_2); 1.62 (2H, м, CH_2); 2.78 (2H, т, $J = 6$, NCH_2); 2.81 (2H, т, $J = 6$, 4- CH_2); 2.92 (2H, т, $J = 6$, 3- CH_2); 3.44 (2H, м, OCH_2); 3.67 (2H, т, $J = 6$, OCH_2); 3.73 (2H, уш. с, 1- CH_2); 7.10 (4H, м, аром.)
15	2.77 (2H, т, $J = 6$, NCH_2); 2.83 (4H, м, 3,4- CH_2); 3.37 (3H, с, OCH_3); 3.47 (2H, т, $J = 6$, OCH_2); 3.72 (2H, с, 1- CH_2); 6.92–7.12 (4H, м, аром.)
16	2.06 (H, с, COCH_3); 2.60–2.99 (6H, м, 3,4- CH_2 + NCH_2); 3.68 (2H, с, 1- CH_2); 4.17–4.36 (2H, т, $J = 6$, OCH_2); 6.87–7.19 (4H, м, аром.)
17	2.24 (3H, с, NCH_3); 2.62 (2H, т, $J = 7$, NCH_2); 3.34 (3H, с, OCH_3); 3.49 (3H, т, $J = 7$, OCH_2); 3.57 (2H, с, ArCH_2N); 5.20 (1H, д. д, $J = 12$, $J = 2$, <i>cis</i> = CH_2); 5.60 (1H, д. д, $J = 18$, $J = 2$, <i>trans</i> = CH_2); 7.03–7.67 (5H, м, = CH + аром.)
18	0.04 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0.62 (2H, м, SiCH_2); 1.93 (2H, м, CH_2); 4.18 (2H, т, $J = 7.5$, OCH_2); 5.07 (3H, с, N^+Me); 7.49–10.11 (6H, м, аром.)
19	–0.07 (3H, с, SiCH_3); 0.49 (6H, м, SiCH_2); 0.91 (6H, т, $J = 6.5$, CH_3); 1.33 (14H, уш. с, CH_2); 2.33 (2H, м, 3- CH_2); 3.02 (2H, т, $J = 6$, 4- CH_2); 3.29 (2H, м, NCH_2); 3.51–4.04 (4H, м, OCH_2); 4.00 (3H, с, N^+Me); 4.60 (2H, м, 2- CH_2); 7.27–8.31 (4H, м, аром.)
20	0.04 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0.48 (2H, м, SiCH_2); 1.51 (2H, м, CH_2); 3.16–3.51 (4H, м, 3,4- CH_2); 3.58 (3H, с, N^+Me); 3.83–4.34 (6H, м, NCH_2 + OCH_2); 4.97 (2H, с, 1- CH_2); 7.00–7.50 (4H, м, аром.)
21	2.72–2.91 (6H, м, 3,4- CH_2 + NCH_2); 3.22 (3H, с, OCH_3); 3.54 (2H, т, $J = 6$, OCH_2); 4.02 (3H, с, N^+Me); 5.02 (2H, с, 1- CH_2); 7.15–7.34 (4H, м, аром.)
23	0.01 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0.21 (6H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0.42 (2H, т, $J = 6.5$, SiCH_2); 1.29 (2H, уш. с, CH_2); 1.80 (2H, с, SiCH_2N); 2.22 (2H, т, $J = 6$, NCH_2); 2.44 (2H, м, OCH_2); 3.49 (2H, с, 1- CH_2); 3.90 (2H, м, OCH_2); 6.99–7.51 (4H, уш. с, аром.)

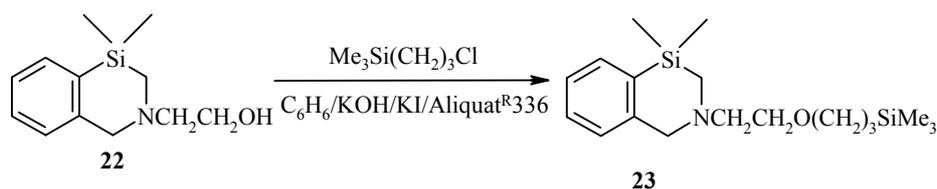
а также б) алкилированием натриевой соли N-(2-гидроксиэтил)тетрагидроизохинолина иодистым метилом *in situ*. В последнем случае помимо основного продукта **15** (выход 56%) из реакционной смеси выделено с выходом 10% и охарактеризовано с помощью ЯМР ^1H , ИК и хромато-масс-спектрологии соединение **16**, содержащее C=O группу, наличие которой подтверждается присутствием в его ИК спектре полосы поглощения в области 1745 см^{-1} .

Можно предположить, что соединение **16** образуется в результате взаимодействия непрореагировавшей натриевой соли N-(2-гидроксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с этилацетатом в условиях хроматографирования на силикагеле.

Отметим, что попытка избежать образования иодметилата и провести метилирование первичной спиртовой группы N-(2-гидроксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина иодистым метилом в условиях межфазного катализа в системе бензол/КОН/Aliquat^R336 помимо O- и N-метилирования приводит к разрыву гидрированного кольца тетрагидроизохинолинового цикла с образованием соединения **17** с выходом 32%, строение которого установлено с помощью ЯМР ^1H и хромато-масс-спектрологии.

Разработанный метод кремнеалкилирования гидроксильной группы в условиях межфазного катализа был также использован для получения 2-(триметилсилилпропокси)этилпроизводного тетрагидроизохинолина с атомом кремния в цикле (**23**) из N-(2-гидроксиэтил)-4,4-диметил-4-сила-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (**22**) [22] и триметил(3-хлорпропил)силана.

Схема 4



Исследованы нейротропные свойства и острая токсичность синтезированных соединений. Действия веществ на ЦНС оценивали по показателям тестов вращающегося стержня, трубы и подтягивания на перекладине, характеризующим влияние соединений на тонус скелетной мускулатуры и координацию движений, а также по тестам ректальной температуры, анальгезии, гипоксической гипоксии, фенаминовой гиперактивности, гексеналового и этанолового наркоза, коразоловых судорог, электрошока, условного рефлекса пассивного избегания и ретроградной амнезии и тесту Порсолта.

Результаты изучения нейротропных свойств и острой токсичности синтезированных соединений приведены в табл. 3 и 4.

Т а б л и ц а 3

**Влияние кремнеорганических производных 8-гидроксихинолина
и N-(2-гидроксиэтил)тетрагидро(сила, изо)хинолинов на тонус скелетной
мускулатуры и координацию движений**

Соединение	LD ₅₀ , мг/кг	ED ₅₀ , мг/кг					
		Тест					
		вращающегося стержня	трубы	ректальной температуры	наркоза	анальгезии	подтягивания на перекладине
1	447	>500	>500	410	>500	258	>500
4	650	>500	>500	>500	>500	410	>500
5	>2500	>500	355	>500	>500	>500	346
6	2820	258	346	>400	>400	172	163
8	1030	355	355	355	>500	435	355
11	650	>500	355	>500	>500	>500	325
12	2820	325	355	355	>500	>500	325
13	2240	>500	410	447	>500	325	325
15	282	205	112	>250	>250	178	129
18	20.5	16.3	10.3	12.9	>20	8.9	14.1
19	65	56.4	51.5	51.5	>50	44.7	44.7
20	70.8	14.1	8.1	14.1	>50	8.9	16.3
21	65	44.7	35.5	27.4	>50	35.5	>50
23	815	410	325	355	>500	>500	325

Из данных табл. 3 следует, что острая токсичность зависит от заместителя в боковой 2-гидроксиэтильной цепи, причем кремнеалкилирование способствует снижению токсичности. Так, в ряду N-(2-гидроксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов **11–15** токсичность снижается при переходе от соединения **15**, не содержащего кремнеорганического заместителя, к соединению с триметилсилил- (**11**), диметилгептилсилил- (**13**) и диамилметилсилилпропильной группой (**12**) в 10 раз. Примерно такие же закономерности выявлены при исследовании производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолина **4–8**. Влияние природы гетероцикла можно заметить при сравнении производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолина и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина: токсичность первых в некоторых случаях ниже при аналогичных заместителях у атома азота (ср. **6** и **13**, **8** и **15**). Введение атома кремния в тетрагидроизохинолиновый цикл (**23**) также способствует снижению острой токсичности по сравнению с углеродным аналогом **11**. В результате кватернизации по азоту (**18–21**) однозначно повышается острая токсичность соединений **1**, **5**, **11** и **15**.

Нейротропная активность кремнеорганических производных 8-гидроксихинолина и N-(2-гидроксиэтил)тетрагидро(сила, изо)хинолинов

Со- еди- не- ние	<i>M±m</i> , % к контролю (100 %)								
	Тест								
	гипо- ксической гипоксии	фенаминовой гипотермии, °С (60 мин)	фенаминовой гиперактивности, (60 мин)	гексеналового наркоза	этанолового наркоза	коразоловых судорог (клонических/ тонических)	ретроградной амнезии	обучения	Порсолта
1	133*	-1.3*	44.8*	162*	101	28.6*/113.9*	50	111.0±29.2	89.2*
4	–	-0.1	89.9	107.5	67.6*	113.5/155.5*	83.3	145.0±7.0	94.5
5	128.4*	-0.7	70.7	95.7	215.4	157.6*/232*	100*	135.1*±8.1	73.4*
6	123.6*	-1..3	75.0	98.6	147.4*	177.4*/234.2*	83.3*	130.0*±10.3	137.9*
8	83*	-2.6*	89.0	120.5	139*	137.4*/183.1*	33.4	71.2±12.2	185*
11	117.7	-0.7	69.5*	119.2	187.1*	155.9*/179*	83.3	128.7±11.1	69.3*
12	127.9*	-1.6	75.9*	119*	187.6*	117.6*/148.1*	50	62.3±25.9	83.3
13	114.2	-0.1	85.2	123*	115.7	132.6*/202*	33.3	53.3±21.7	125*
15	123.2	-0.9	91.0	135.4*	187*	141*/123	83.3	122.3±11.6	95.4
18	146*	-2.1*	31.4*	226.7*	95	142.6*/187*	100*	145.8*±5.7	116*
19	127*	-0.2	108.0	123.8	187.6	151.2*/200.3*	50	25.5±6.9	147*
20	138.7*	0.1	41*	136.9*	249.4*	180.7*/130.9*	100*	142.3*±7.7	85.6
21	114.2*	-0.7	166.4*	123.8*	112.5	–	–	–	–
23	91.8	-1.4*	83.0	121	215.7*	132.3*/158.3*	67	99.5±9.6	114.6

* Различия по отношению к контролю статистически достоверны при $P \leq 0.05$.

Депримирующая активность по тестам вращающегося стержня, трубы и подтягивания на перекладине у синтезированных соединений выражена слабо и, как правило, проявляется в дозах, близких к летальным. Однако соли **18–20** кремнеалкилированных производных 8-гидроксихинолина, 1,2,3,4-тетрагидрохинолина и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина обладают ярко выраженной депримирующей активностью и анальгетическим действием.

В отличие от соединения **8**, не содержащего триалкилсилилалкильного заместителя и достоверно снижающего продолжительность жизни мышей в условиях гипоксии на 17%, все исследованные кремнеалкилированные производные проявляют антигипоксические свойства и продлевают жизнь мышей в условиях гипоксии на 15–46%. Наиболее активными антигипоксическими агентами являются соли **18–21**.

Почти все синтезированные соединения в дозе 5 мг/кг являются синергистами гексенала и этанола, достоверно продлевая их наркотическое действие на 20–127% и на 40–150% соответственно. Наибольшее достоверное продление действия наркоза (в 2.3 раза – гексеналового и в 2.5 раза – этанолового) при введении кремнеорганического заместителя отмечено в случае иодметилатов триметилсилилпропильных производных 8-гидроксихинолина **18** и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **20** соответственно. Сила-тетрагидроизохинолин **23** является более сильным агонистом этанола по сравнению со своим углеродным аналогом **11**.

Единственным соединением, обнаруживающим достоверное сокращение продолжительности наркоза (на 32%, этанолового), является N-[2-(3'-триметилсилилпропокси)этил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (**4**).

Все изученные соединения обладают противосудорожным действием при коразоловых судорогах (клонических и тонических), увеличивая их порог на 18–81% в тонической и на 14–134% – в клонической фазе, причем в данном тесте в клонической фазе соединения, в которых присутствуют более объемные или длинные кремнеорганические заместители (**5**, **6**, **13** и **15**), являются более сильными антиконвульсантами. Наибольшей противосудорожной активностью обладают диамилметил- (**5**) и диметилгептилсилилпропил- (**6**) производные 1,2,3,4-тетрагидрохинолина. При максимальном электрошоке исследованные вещества защитных свойств не проявляют.

Почти все исследованные соединения действуют как антагонисты фенамина, уменьшая локомоторную активность, вызванную введением фенамина, на 24–69%. Наибольший антагонистический эффект при взаимодействии с фенамином наблюдается для триметилсилилпропилпроизводных 8-гидроксихинолина **1** и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **11** и имеет тенденцию усиления при дополнительном алкилировании азота (соединения **18** и **20**). Единственным веществом, достоверно усиливающим действие фенамина в 1.7 раза (66.4%), является соединение **21**, не содержащее кремнеорганического заместителя.

Изучение влияния исследованных веществ на процессы памяти показало, что наибольшую активность проявляют соединения **5**, **18** и **20**, которые в дозе 5 мг/кг полностью (100%) предупреждают ретроградную амнезию.

Антистрессовая активность в тесте Порсолта достоверно характерна

для большинства исследованных соединений (**6**, **8**, **13**, **18**, **19**, **23**), за исключением **1**, **5** и **11**, причем введение атома кремния в тетрагидроизохинолиновый цикл (соединение **23**) положительно сказывается на проявлении седативного действия по сравнению с его углеродным аналогом **11**.

В результате проведенных исследований выявлено доминантное проявление определенного типа нейротропных свойств в зависимости от природы гетероциклического основания, а также наличия атома кремния в молекуле: тетрагидроизохинолины обладают транквилизирующим/седативным действием, силатетрагидроизохинолиновые производные – противогипнотическим (уменьшение продолжительности сна, вызываемого действием этанола); тетрагидрохинолины обнаруживают противосудорожный эффект (тест на фенилентетразолиндуцированные судороги).

Полученные данные показывают целесообразность выбранного рационального подхода к конструированию новых нейротропных веществ среди серии кремнийсодержащих гетероциклических производных.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H сняты на спектрометре Bruker WH-90/DS (90 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС, спектры ЯМР ^{29}Si сняты на спектрометре Mercury 200 Varian (40 МГц). Масс-спектры регистрировали на приборе GC-MS HP6890. ГЖХ анализ проводился на хроматографе Chrom-42 с пламенно-ионизационным детектором и стеклянной колонкой (1.2 м × 3 мм) с 5% OV-17 на Хромосорбе W-AW (60–80 меш.). Хроматографическое разделение продуктов реакции проводили на колонке (носитель – силикагель 0.060–0.200 мм, диаметр пор 4 нм) фирмы Agcos. Элементные анализы выполнены с помощью анализатора Carlo Erba 1108.

N-(2-Гидроксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (2) и -1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (9) синтезированы по методике [18].

N-(2'-Гидроксиэтил)-4,4-диметил-4-сила-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (22) синтезирован по методике [22].

Соли соединений 18–21 получали по методике, описанной в работе [23].

Кремнеалкилирование 8-гидроксихинолина, N-(2-гидроксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, -1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и -1,2,3,4-тетрагидро-4,4-диметил-4-сила-изохинолина в условиях межфазного катализа (общая методика). Смесь гетероциклического 2-аминоспирта (1 экв., 28 ммоль), гидроксида калия (5 экв., 140 ммоль), иодида калия (2 экв., 56 ммоль), триалкилхлоралкилсилана (1.05 экв., 29 ммоль) и Aliquat^R 336 (0.05 экв., 1.4 ммоль) в сухом бензоле (25 мл) перемешивают при температуре кипения растворителя в течение 10–14 ч. Затем осадок отфильтровывают и из фильтрата удаляют растворитель. Продукт выделяют перегонкой в вакууме или разделением на хроматографической колонке.

8-(3'-Триметилсилилпропокси)хинолин (1) выделяют с выходом 19%. Т. кип. 175 °С (14 мм рт. ст.). Найдено, %: С 68.72; Н 9.22; N 5.23. $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NOSi}$. Вычислено, %: С 68.38 ; Н 9.56; N 5.32.

N-[2-(2-Гидроксиэтокси)этил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (3) выделяют с выходом 4%. Т. кип. 167–168 °С (2 мм рт. ст.). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 221 $[\text{M}]^+$ (18), 158 $[\text{M} - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}]^+$ (4), 146 $[\text{M} - \text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}]^+$ (100). Найдено, %: С 70.97; Н 8.94; N 6.44. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$. Вычислено, %: С 70.56; Н 8.65; N 6.33.

N-[2-(3'-Триметилсилилпропокси)этил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (4) выделяют с выходом 32%. Т. кип. 164 °С (3 мм рт. ст.). Найдено, %: С 70.01; Н 10.03; N 4.90. $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NOSi}$. Вычислено, %: С 70.10; Н 9.97; N 4.81.

N-[2-(3'-Диамилметилсилилпропокси)этил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (5) выделяют с выходом 43%. Т. кип. 128 °С (3 мм рт. ст.). Найдено, %: С 74.27; Н 11.34; N 3.52. $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{NOSi}$. Вычислено, %: С 74.38; Н 11.23; N 3.47.

N-[2-(3'-Диметилгептилсилилпропокси)этил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (6) выделяют с выходом 37%. Т. кип. 178–180 °С (3 мм рт. ст.). Найдено, %: С 73.29; Н 11.24; N 3.82.

C₂₃H₄₁NOSi. Вычислено, %: C 73.54; H 11.00; N 3.73.

N-[2-(Триметилсилилметокси)этил]-1,2,3,4-тетрагидрохиолин (7) выделяют с выходом 4% в результате хроматографического разделения на колонке. Элюент CH₂Cl₂. Содержание основного вещества 86%, согласно данным хромато-масс-спектрометрии. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 263 [M]⁺ (10), 248 [M – Me]⁺ (1), 190 [M – SiMe₃]⁺ (1), 160 [M – OCH₂SiMe₃]⁺ (4), 146 [M – CH₂OCH₂SiMe₃]⁺ (100), 73 [M – ArCH₂CH₂CH₂NCH₂CH₂OCH₂]⁺ (11).

N-(2-Метоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин (8) получают двумя способами.

А. (Me₃SiCH₂Cl). Выделяют с выходом 41% в результате хроматографического разделения продуктов реакции на колонке, элюент этилацетат–гексан, 1:10.

Б. (Et₃SiCH₂Cl). Выделяют с выходом 42%. Т. кип. 135–137 °С (4 мм рт. ст.). Содержание основного вещества 98.2%, согласно данным ВЭЖХ (Symmetry C₁₈, 4.6×150 мм, система: 70% ацетонитрил + 30% [0.1% H₃PO₄ + H₂O], pH 2.5). Детектор УФ (λ = 220 нм). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 191 [M]⁺ (17), 146 [M – CH₂OCH₃]⁺ (100). Найдено, %: C 75.43; H 9.04; N 7.25. C₁₂H₁₇NO. Вычислено, %: C 75.35; H 8.96; N 7.32.

N-[2-(2-Гидроксиэтокси)этил]-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин (10) выделяют с выходом 14%. Т. кип. 194–195 °С (3 мм рт. ст.). Найдено, %: C 70.64; H 8.44; N 6.27. C₁₃H₁₉NO. Вычислено, %: C 70.56; H 8.65; N 6.33.

N-[2-(3'-Триметилсилилпропокси)этил]-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин (11) выделяют с выходом 66%. Т. кип. 179–181 °С (4 мм рт.ст.). Спектр ЯМР ²⁹Si (CDCl₃), δ, м. д.: –0.70. Найдено, %: C 70.15; H 10.09; N 4.98. C₁₇H₂₉NOSi. Вычислено, %: C 70.10; H 9.97; N 4.81.

N-[2-(3'-Диамилметилсилилпропокси)этил]-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин (12) выделяют с выходом 58%. Т. кип. 225–227 °С (3 мм рт. ст.). Найдено, %: C 74.92; H 11.66; N 3.79. C₂₅H₄₅NOSi. Вычислено, %: C 74.38; H 11.23; N 3.47.

N-[2-(3'-Диметилгептилсилилпропокси)этил]-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин (13) выделяют с выходом 72%. Т. кип. 200–202 °С (3 мм рт. ст.). Найдено, %: C 73.67; H 10.56; N 3.96. C₂₃H₄₁NOSi. Вычислено, %: C 73.54; H 11.00; N 3.73.

N-[2-(3'-Триметилсилилметокси)этил]-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин (14) обнаружен в реакционной смеси в аналитическом количестве (0.4%). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 263 [M]⁺ (1), 248 [M – Me]⁺ (2), 160 [M – OCH₂SiMe₃]⁺ (6), 146 [M – CH₂OCH₂SiMe₃]⁺ (100), 132 [M – CH₂CH₂OCH₂SiMe₃]⁺ (10), 73 [M – ArCH₂CH₂CH₂NCH₂CH₂OCH₂]⁺ (12).

N-(2-Метоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин (15) выделяют с выходом 48%. Т. кип. 126–128 °С (3 мм рт.ст.). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 191 [M]⁺ (15), 146 [M – CH₂OCH₃]⁺ (100). Найдено, %: C 75.10; H 9.07; N 7.52. C₁₂H₁₇NO. Вычислено, %: C 75.35; H 8.96; N 7.32.

N-(2-Ацетоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин (16). Смесь N-(2-гидроксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина (2.0 г, 11.3 ммоль) и натрия металлического (0.14 г, 6.2 ммоль) в 4 мл сухого бензола нагревают при перемешивании до полного исчезновения натрия. Смесь разбавляют 10 мл бензола, охлаждают до +5 °С, добавляют иодистый метил (0.81 г, 5.7 ммоль) и продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем осадок отфильтровывают, из фильтрата удаляют растворитель, а остаток хроматографируют на силикагеле, элюент этилацетат. Выделяют два продукта, один из которых (выход 56% в пересчете на иодистый метил), по данным ЯМР ¹H и хромато-масс-спектрометрии, идентичен соединению **15**. Продукт **16** выделяют с выходом 10% (в пересчете на исходный гидроксиэтилтетрагидроизохиолин). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 218 [M – H]⁺ (1), 176 [M – COCH₃]⁺ (1), 159 [M – OCOCH₃ – H]⁺ (10), 146 [M – CH₂OCOCH₃]⁺ (100), 132 [M – CH₂CH₂OCOCH₃]⁺. Найдено, %: C 72.55; H 7.81; N 6.08. C₁₃H₁₇NO₂. Вычислено, %: C 71.23; H 7.76; N 6.39.

o-Винил[N-метил-N-(2-метоксиэтил)]бензиламин (17). Смесь N-(2-гидроксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина (0.60 г, 3.4 ммоль), гидроксида калия (0.95 г, 17.0 ммоль), иодистого метила (0.52 г, 3.7 ммоль) и Aliquat^R 336 (0.07 г, 0.17 ммоль) в 1.5 мл бензола нагревают при перемешивании 3.5 ч. Затем осадок отфильтровывают, из фильтрата удаляют растворитель, а остаток хроматографируют на силикагеле, элюент этилацетат–хлористый метилен, 1:1. Продукт выделяют с выходом 32% (в расчете на иодистый метил). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 205 [M]⁺ (1), 174 [M – OCH₃]⁺ (1), 160 [M – CH₃OCH₂]⁺ (54), 147 [M – OCH₃ – CH=CH₂]⁺ (7), 130 (2), 117 [M – (CH₃)NCH₂CH₂OCH₃]⁺ (100), 102 (4), 91 (26). Найдено, %: C 75.57; H 9.44; N 6.72. C₁₃H₁₉NO. Вычислено, %: C 76.06; H 9.33; N 6.82.

8-(3'-Триметилсилилпропокси)хинолина иодметилат (18) выделяют с выходом 47%. Т. пл. 105–107 °С (этанол/диэтиловый эфир). Найдено, %: С 47.56; Н 6.02; N 3.45. $C_{16}H_{24}INOSi$. Вычислено, %: С 47.88; Н 5.98; N 3.49.

N-[2-(3'-Диамилметилсилилпропокси)этил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолина иодметилат (19) выделяют с выходом 59%. Т. пл. 75–76 °С (этанол/диэтиловый эфир). Найдено, %: С 56.92; Н 8.65; N 2.71. $C_{26}H_{48}INOSi$. Вычислено, %: С 57.17; Н 8.80; N 2.57.

N-[2-(3'-Триметилсилилпропокси)этил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина иодметилат (20) выделяют с выходом 52%. Т. пл. 80–82 °С (этанол/диэтиловый эфир). Найдено, %: С 49.83; Н 7.45; N 3.27. $C_{18}H_{32}INOSi$. Вычислено, %: С 49.87; Н 7.44; N 3.23.

N-(2-Метоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина иодметилат (21) выделяют с выходом 58%. Т. пл. 135–137 °С (этанол/диэтиловый эфир). Найдено, %: С 46.63; Н 6.01; N 4.19. $C_{13}H_{20}INO$. Вычислено, %: С 46.82; Н 6.00; N 4.20.

N-[2-(3'-Триметилсилилпропокси)этил]-4,4-диметил-4-сила-1,2,3,4-тетрагидризохинолин (23) выделяют с выходом 21%. Т. кип. 100–101 °С (4 мм рт. ст.). Найдено, %: С 64.53; Н 10.00; N 4.13. $C_{18}H_{33}NOSi_2$. Вычислено, %: С 64.28; Н 9.82; N 4.17.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Нейротропную активность изучали на мышцах линии BALB/c и беспородных крысах-самцах. Масляный раствор исследуемого вещества вводили внутривентриально за 30 мин до постановки опыта. Сравнительную оценку действия исследуемого вещества в дозе 5 мг/кг на показатели гипоксии, гексеналового и этанолового наркоза, фенаминовой гиперактивности, коразоловых судорог, обучения и теста Порсолта проводили на группах животных из 6 особей.

Действие вещества на центральную нервную систему оценивали 1) по его влиянию на координацию движений и мышечный тонус (тесты вращающегося стержня, трубы, подтягивания на перекладине); 2) по температуре тела; 3) по анальгезирующему эффекту (тест горячей пластинки); 4) по противосудорожной активности (тест максимального электрошока – переменный ток 50 мА, 50 имп./с при длительности раздражения 0.2 с – и коразоловых судорог, вызванных внутривенным титрованием 1% раствором коразола со скоростью 0.01 мл/с); 5) по продолжительности гексеналового (0.4% раствор гексенала внутривенно в дозе 70 мг/кг) и этанолового наркоза (4 г/кг внутривентриально); 6) по продолжительности жизни в условиях гипоксической гипоксии, вызванной помещением (поодиночке) мышей в герметичную камеру емкостью 220 см³ без поглощения углекислого газа; 7) по локомоторной активности и температуре тела при совместном воздействии с фенамином (0.4% раствор фенамина подкожно 10 мг/кг); 8) по неизбежной стрессовой ситуации (тест Порсолта) и воздействию на процессы памяти и ретроградную амнезию.

Определяли также острую токсичность при внутривентриальном введении и устанавливали средние летальные дозы (LD_{50} , мг/кг).

Экспериментальные данные обрабатывали статистически. Для нахождения средних эффективных ED_{50} и средних летальных LD_{50} доз использовали экспресс-метод [24]; для оценки средней продолжительности наркотического действия гексенала и этанола, фенаминовой гиперактивности, гипоксии, защитных свойств при коразоловых судорогах вычисляли среднеарифметические значения и их стандартную ошибку ($M \pm m$) по сравнению с соответствующими контрольными данными. Оценку значимости различий между средними величинами проводили на основе критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне вероятности $P \leq 0.05$.

Авторы выражают благодарность докт. мед. наук С. К. Германе за проведенный биологический эксперимент.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Э. Лукевиц, А. Заблоцкая, И. Сегал, С. Германе, Ю. Попелис, *XTC*, 941 (2003).
2. A. Zablotskaya, I. Segal, S. Germane, I. Shestakova, E. Lukevics, T. Kniess, H. Spies, *Appl. Organometal. Chem.*, **16**, 550 (2002).
3. А. Заблоцкая, И. Сегал, А. Кемме, С. Германе, Ю. Попелис, Э. Лукевиц, Р. Бергер, Х. Шпис, *XTC*, 543 (2002).
4. А. Заблоцкая, И. Сегал, С. Германе, И. Шестакова, И. Домрачева, А. Нестерова, А. Героникаки, Э. Лукевиц, *XTC*, 968 (2002).
5. A. Zablotka, I. Segal, A. Kemme, E. Lukevics, R. Berger, H. Spies, *Ann. Rep.*, FZR-270, 156 (1999); *Chem. Abstr.*, **132**, 245324 (2000).
6. A. Zablotka, I. Segal, E. Lukevics, H.-J. Pietzsch, T. Kniess, H. Spies, *Ann. Rep.*, FZR-270, 143 (1999); *Chem. Abstr.*, **132**, 245321 (2000).
7. A. Zablotskaya, I. Segal, E. Lukevics, A. Drews, T. Kniess, H. Spies, *Ann. Rep.*, FZR-312, 62 (2001).
8. A. Zablotskaya, I. Segal, S. Germane, I. Shestakova, E. Lukevics, A. Drews, H. Spies, *Ann. Rep.*, FZR-312, 64 (2001).
9. A. Zablotskaya, I. Segal, S. Germane, E. Lukevics, H. Spies, *Ann. Rep.*, FZR-312, 66 (2001).
10. Э. Лукевиц, А. Заблоцкая, *Металлоорганическая химия*, **6**, 263 (1993).
11. R. F. Heier, L. A. Dolak, J. N. Duncan, D. K. Hyslop, M. F. Lipton, I. J. Martin, M. A. Mauragis, M. F. Piercey, N. F. Nichols, P. J. K. D. Schreur, M. W. Smith, M. W. Moon, *J. Med. Chem.*, **40**, 639 (1997).
12. M. J. Mokrosz, A. J. Bojarski, B. Duszynska, E. Tatarczynska, A. Klodzinska, A. Deren-Wesolek, S. Charakchieva-Minol, E. Chojnacka-Wojcik, *Bioorg. Med. Chem.*, **7**, 287 (1999).
13. D. Matecka, D. Lewis, R. B. Rothman, C. M. Dersch, F. H. E. Wojnicki, J. R. Glowa, A. C. DeVries, Agu Pert, K. C. Rice, *J. Med. Chem.*, **40**, 705 (1997).
14. X. C. Siu, S. M. Kher, Z.-L. Zhou, V. Ilyin, S. A. Espitia, M. Tran, J. E. Hawkinson, R. M. Woodward, E. Weber, J. F. W. Keana, *J. Med. Chem.*, **40**, 730 (1997).
15. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1993.
16. А. Заблоцкая, С. К. Германе, И. Сегал, Э. Лукевиц, *Latv. ķīm. žurn.*, 79 (1993).
17. Э. Лукевиц, А. Заблоцкая, С. К. Германе, И. Сегал, *Latv. ķīm. žurn.*, 472 (1994).
18. Э. Лукевиц, И. Сегал, А. Заблоцкая, С. Германе, *XTC*, 793 (1996).
19. Э. Лукевиц, И. Сегал, А. Заблоцкая, *Тез. Международ. симпози. Межфазный катализ: механизм и применение в органическом синтезе, посвящ. памяти Л. А. Яновской*, Санкт-Петербург, 1997, с. 51.
20. А. Заблоцкая, И. Сегал, Э. Лукевиц, *XTC*, 1110 (2004).
21. T. K. Chakraborty, G. V. Reddy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 251 (1989).
22. Э. Лукевиц, И. Сегал, Т. В. Лапина, Е. И. Бореко, Г. В. Владыко, Л. В. Коробченко, А. Н. Евстропов, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 720 (1986).
23. E. Lukevics, I. Segal, A. Zablotskaya, S. Germane, *Molecules*, 180 (1997).
24. В. В. Прозоровский, М. П. Прозоровская, В. М. Демченко, *Фармакология и токсикология*, Химия, Москва, 1978, 497.

Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV-1006
e-mail: aez@osi.lv

Поступило в редакцию 07.07.2004